

Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в лечении системной склеродермии. Часть 1. Клинические аспекты

Овсянникова О.Б.¹, Ананьева Л.П.¹, Конева О.А.¹, Гарзанова Л.А.¹,
Шаяхметова Р.У.¹, Десинова О.В.¹, Старовойтова М.Н.¹, Лиля А.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Диффузная кожная форма системной склеродермии (ССД), отличающаяся острым быстро прогрессирующим течением и тяжелым поражением внутренних органов, имеет неблагоприятный прогноз, а лечение этого нередко фатального варианта болезни разработано недостаточно. Представлен обзор современных данных о методике проведения аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), этапах трансплантации и режимах кондиционирования у больных ССД. Приведены характеристики исследований, посвященных ауто-ТГСК, выполненных с 2005 по 2016 г. Описаны критерии включения и исключения, использованные в этих исследованиях, и сопоставлены их исходы. Отдельно проанализированы результаты трех рандомизированных контролируемых исследований, касающихся ауто-ТГСК.

Полученные данные подтверждают, что в настоящее время ауто-ТГСК более эффективна, чем стандартная иммуносупрессивная терапия. Ауто-ТГСК дает лучшие результаты, которые могут обеспечить более благоприятный долгосрочный прогноз при ССД, она способна предупреждать ухудшение органных поражений, улучшать кожный счет и легочную функцию. К наиболее перспективным для ауто-ТГСК можно отнести пациентов с ранней, диффузной формой ССД быстро прогрессирующего течения, с факторами неблагоприятного прогноза в первые 4–5 лет болезни до развития функциональной недостаточности жизненно важных органов.

Ключевые слова: системная склеродермия; аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток; гемопоэтические стволовые клетки; терапия; трансплантация.

Контакты: Ольга Борисовна Овсянникова; sorry_84@mail.ru

Для ссылки: Овсянникова ОВ, Ананьева ЛП, Конева ОА и др. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в лечении системной склеродермии. Часть 1. Клинические аспекты. Современная ревматология. 2020;14(4):91–97.
DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-91-97

Autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis. Part 1. Clinical aspects

*Ovsyannikova O.B.¹, Ananyeva L.P.¹, Koneva O.A.¹, Garzanova L.A.¹, Shayakhmetova R.U.¹,
Desinova O.V.¹, Starovoitova M.N.¹, Lila A.M.^{1,2}*

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²1/2, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

Diffuse cutaneous systemic sclerosis (SSc) characterized by an acute, rapidly progressive course and severe damage to the internal organs has an unfavorable prognosis, while the treatment of this often fatal type of the disease has not been sufficiently developed. This paper reviews an update on an autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) procedure, transplantation stages, and conditioning modes in patients with SSc. It presents the characteristics of auto-HSCT studies conducted in 2005 to 2016. The inclusion and exclusion criteria used in these studies are described and their outcomes compared. The results of three randomized controlled trials concerning auto-HSCT are analyzed separately.

These findings confirm that auto-HSCT is currently more effective than standard immunosuppressive therapy. Auto-HSCT produces better results that can provide a more favorable long-term prognosis of SSc; it can prevent worsening of organ damages and improve skin scores and lung function. Patients with early diffuse SSc, a rapidly progressive course, and poor prognostic factors in the first 4–5 years of the disease before the development of functional insufficiency of the vital organs can be considered most promising for auto-HSCT.

Keywords: systemic sclerosis; hematopoietic stem cell autotransplantation; hematopoietic stem cells; therapy; transplantation.

Contact: Olga Borisovna Ovsyannikovna; sorry_84@mail.ru

For reference: Ovsyannikova OB, Ananyeva LP, Koneva OA, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis. Part 1. Clinical aspects. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):91–97.
DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-91-97

Прогрессирующий системный склероз, или системная склеродермия (ССД, М34.0), – аутоиммунное заболевание со сложным патогенезом, в основе которого лежат иммунные нарушения, микроангиопатия, избыточное фибрирование кожи и внутренних органов [1]. ССД отличается полиморфизмом клинических проявлений и вариантов течения, имеющих различные исходы. Основным патофизиологическим процессом при ССД является активация эндотелиальных и иммунных клеток, приводящая к пролиферации фибробластов с избыточной продукцией внеклеточного матрикса [2]. Несмотря на определенные успехи в лечении, смертность при ССД остается наиболее высокой среди всех системных заболеваний соединительной ткани, а средняя продолжительность жизни после начала болезни составляет 11 лет [3]. Выбор препаратов для лечения интерстициального поражения легких (ИПЛ), ассоциированного с ССД, в настоящее время очень ограничен [4]. Диффузная кожная форма, отличающаяся острым быстро прогрессирующим течением и тяжелым поражением внутренних органов, имеет неблагоприятный прогноз, а лечение этого нередко фатального варианта болезни разработано недостаточно [5].

Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) относится к потенциально эффективным методам лечения рефрактерных аутоиммунных заболеваний, включая ССД. Механизм действия ауто-ТГСК при ССД не до конца изучен. Полагают, что в основе ее эффекта лежит подавление aberrантных аутоиммунных клеток с последующим восстановлением нормальной функции иммунной системы [6]. В частности, после ауто-ТГСК происходит увеличение числа наивных В-клеток и В-регуляторных клеток, снижение количества В-клеток памяти и повышение уровня интерлейкина 10. Эти изменения отражают позитивные сдвиги в иммунорегуляторных механизмах, предполагая возможность восстановления толерантности, клинического улучшения или даже ремиссии заболевания.

Начиная с 1997 г. опубликовано около 300 работ, посвященных данной проблеме, в том числе результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), на основании которых этот метод недавно был включен в клинические рекомендации ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism) по лечению ССД [7]. Несмотря на существенные успехи при ис-

пользовании ауто-ТГСК, остается ряд нерешенных научных и практических вопросов, требующих изучения [8]:

1. Нужно ли назначать ауто-ТГСК как терапию первой линии у пациентов высокого риска или лучше зарезервировать этот метод на случай неэффективности рутинной иммуносупрессии, включая внутривенное (в/в) введение циклофосфида (ЦФ). И если рассматривать ауто-ТГСК как лечение второй линии, то на основании каких критериев следует активизировать терапию иммуносупрессорами и переходить к ауто-ТГСК?

2. Как оптимизировать отбор пациентов для ауто-ТГСК, чтобы включать тех, кто имеет большие шансы на хороший ответ, и исключать тех, у кого мало таких шансов? Необходимы более специфичные и валидированные критерии отбора для этой терапии.

3. Есть ли «окно возможностей» для перезагрузки иммунной системы?

4. Как потенциально соответствующим критериям отбора пациентам можно в течение короткого времени провести ауто-ТГСК? В настоящее время ауто-ТГСК осуществляется лишь в небольшом числе опытных центров, и механизм маршрутизации пациентов в большинстве стран не разработан.

Технология ауто-ТГСК

Сегодня накоплен большой опыт проведения высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК. При ауто-ТГСК используют стволовые кроветворные клетки (СКК) с целью перезагрузки, или «репрограммирования», иммунной системы. Для этого сначала применяют большие дозы цитостатиков или проводят общее рентгеновское облучение, что вызывает гипоплазию или аплазию нормального гемопоэза и клеток иммунной системы. Затем вводят заранее заготовленные собственные СКК, обеспечивающие восстановление кроветворения и клеток иммунной системы. Процедура трансплантации включает три этапа. Первый этап является фазой мобилизации СКК из костного мозга в периферическую кровь путем праймирования с последующим сбором мобилизованных стволовых клеток. Второй этап – кондиционирование и третий – введение выделенных ранее аутологичных СКК (CD34+). Процесс проведения ауто-ТГСК представлен в табл. 1.

Протоколы мобилизации стволовых клеток включают в себя использование ЦФ (2–4 г/м²) в комбинации с грануло-

Таблица 1. Схема процедуры ауто-ТГСК [9]

Table 1. A scheme for the auto-HSCT procedure [9]

Этап	Содержание этапа
Мобилизация	Мобилизация CD34-гемопоэтических СКК из периферической крови с помощью ЦФ и Г-КСФ
Сбор СКК	Сбор и криорезервация стволовых клеток с помощью лейкофереза. СКК хранятся до тех пор, пока пациент не будет готов для реинфузии
Режим кондиционирования	Пациенты проходят режим кондиционирования (химиотерапия или химио- и радиотерапия), который приводит к частичному (немиелоаблативный режим) или полному (миелоаблативный режим) подавлению клеток костного мозга
Введение СКК	Полученные СКК вводятся обратно пациенту
Фаза панцитопении	Пациенты с панцитопенией требуют особого ухода в период восстановления функции костного мозга, который занимает около 2 нед после реинфузии
Фаза восстановления	Панцитопения разрешается примерно на 14-й день, но полное восстановление иммунной системы происходит в течение нескольких месяцев

Таблица 2. Характеристика исследований, посвященных ауто-ТГСК при ССД

Table 2. Characteristics of auto-HSCT studies in SSc

Авторы, дизайн исследования	Центры, число пациентов	Период проведения исследования и длительность проспективного наблюдения	Режим кондиционирования
J.M. van Laag и соавт., 2014 [20], РКИ ASTIS	28 центров в Европе и 1 в Канаде, n=156 (79/77)*	Март 2001 г. – октябрь 2009 г., 7 лет	Немиелоаблативный
R.K. Burt и соавт., 2011 [21], РКИ ASSIST	Одноцентровое, США, n=19 (10/9)*	Январь 2006 г. – ноябрь 2009 г., 5 лет	Немиелоаблативный
J.C. Henes и соавт., 2014 [23], ретроспективное	Одноцентровое, Германия, n=6	Декабрь 2008 г. – май 2012 г., 1 год	Немиелоаблативный
R.K. Burt и соавт., 2013 [24], ретроспективное	Мультицентровое, США, Бразилия, n=90	Ноябрь 2001 г. – июнь 2011 г., 5 лет	Немиелоаблативный
J.C. Henes и соавт., 2012 [25], ретроспективное	Одноцентровое, Германия, n=26	Ноябрь 1997 г. – октябрь 2009 г., 3 года	Немиелоаблативный
D. Farge и соавт., 2010 [22], ретроспективное	172 центра в Европе, n=175	С 1996 по 2007 г., 5 лет	Миелоаблативный, немиелоаблативный
M.C. Vonk и соавт., 2008 [26], ретроспективное	Мультицентровое, Дания, Франция, n=26	Март 1998 г. – май 2004 г., 7 лет	Немиелоаблативный
R.A. Nash и соавт., 2007 [27], ретроспективное	5 центров в США, n=34	Июль 1997 г. – март 2005 г., 8 лет	Миелоаблативный
Y. Oyama и соавт., 2007 [28], ретроспективное	Одноцентровое, США, n=10	3 года	Немиелоаблативный

*Ауто-ТГСК/контрольная группа.

* Auto-HSCT/control group.

цитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). Мобилизованные СКК затем собирают с помощью лейкофереза с отбором или без отбора CD34+ перед криорезервацией. Перед трансплантацией пациент проходит один из режимов кондиционирования. В настоящее время используют два режима кондиционирования: немиелоаблативный и миелоаблативный.

Режимы кондиционирования

Целью немиелоаблативного режима является максимальное подавление иммунной системы без разрушения компартмента (депо) СКК. Так как костный мозг подавлен не полностью, проводимое лечение в данном режиме более безопасно и, соответственно, восстановление пациентов происходит быстрее. Миелоаблативный режим – более тяжелый вариант лечения. Суть миелоабляции заключается в полном облучении тела и/или химиотерапии в дозах, которые исключают самостоятельное восстановление клеток кроветворения. Данный режим разработан для практически полного подавления как аутореактивных лимфоцитов, так и костного мозга. Эти режимы схожи между собой тем, что подавляют лимфоциты, играющие ключевую роль в развитии аутоиммунного заболевания. Однако текущие данные поддерживают концепцию, что режим немиелоаблативной ауто-ТГСК обеспечивает более высокий уровень выживае-

мости и лучше переносится пациентами по сравнению с миелоаблативным режимом [10]. Также хорошо известно, что при гематологических заболеваниях на фоне полного облучения тела развивались вторичные миелодисплазии, острый миелоидный лейкоз и солидные опухоли, причем даже через много лет после лечения [11, 12]. Однако имеющиеся данные не позволяют однозначно определить, какой из этих двух режимов лучше, поэтому нужны дальнейшие исследования.

В настоящее время существует несколько исследований, которые анализируют особенности и исходы режимов мобилизации СКК у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, в том числе с ССД. Так, использование только Г-КСФ часто ассоциировалось с обострением основного заболевания, в то время как комбинация с ЦФ позволяла уменьшить не только частоту обострений основного заболевания во время трансплантации, но и количество аутореактивных Т-лимфоцитов в трансплантате [13–16].

Результаты клинических исследований

Ауто-ТГСК применяется для лечения ССД с неблагоприятным прогнозом, начиная с середины 90-х годов XX в. Основанием для этого послужили результаты клинических и экспериментальных исследований ауто-ТГСК при некоторых аутоиммунных заболеваниях [17, 18]. В России один

О Б З О Р Ы / R E V I E W S

Таблица 3. Критерии включения и исключения для исследований по ауто-ТГСК при ССД
Table 3. Inclusion and exclusion criteria for auto-HSCT studies in SSc

Авторы	Критерии включения	Критерии исключения
J.M. van Laag и соавт., 2014 [20]	Возраст 18–65 лет; диффузная форма ССД, КС ≥ 15 ; длительность заболевания ≤ 4 лет; признаки заболевания сердца, легких и почек	Терминальная стадия поражения внутренних органов, тяжелая легочная гипертензия (СДЛА по данным ЭхоКГ > 50 мм рт. ст.), тяжелые коморбидные заболевания, предшествующее лечение ЦФ (> 5 г/в или > 2 мг/кг массы тела <i>per os</i> в течение 3 мес)
R.K. Burt и соавт., 2011 [21]	Возраст < 60 лет, диффузная ССД, КС > 14 , поражение внутренних органов*, пациентов с КС < 14 включали в исследование при наличии сопутствующей легочной патологии	Предшествующее лечение ЦФ > 6 г/в, ЖЕЛ $< 45\%$ должной, ФВЛЖ $< 40\%$, длительность заболевания > 4 лет, положительный тест на гепатит С или В, почечная недостаточность (уровень креатинина > 177 ммоль/л), беременность, СДЛА по данным ЭхоКГ > 40 мм рт. ст. или СДЛА по данным катетеризации > 25 мм рт. ст.
J.C. Henes и соавт., 2014 [23]	Последовательно поступившие пациенты с ССД с предшествующим поражением сердца	Не указано
R.K. Burt и соавт., 2013 [24]	Диффузная ССД, КС ≥ 15 и поражение внутренних органов**, пациентов с КС < 14 включали в исследование при наличии сопутствующей легочной патологии	Возраст > 55 лет или длительность заболевания > 4 лет, ЖЕЛ $< 45\%$, ФВЛЖ $< 40\%$, или СДЛА по данным ЭхоКГ > 42 мм рт. ст., или положительные тесты на гепатит С или В
J.C. Henes и соавт., 2012 [25]	Неэффективность ЦФ или быстро прогрессирующее течение диффузной формы ССД с предикторами плохого прогноза [†]	Индекс Карновского $< 70\%^{**}$, ЛАГ с СДЛА > 50 мм рт. ст. и ДСЛ $< 40\%$
D. Farge и соавт., 2010 [22]	Все последовательно поступившие пациенты с аутоиммунным системным заболеванием, включенные в регистр ЕВМТ для ауто-ТГСК	Не указано
M.C. Vonk и соавт., 2008 [26]	Возраст < 66 лет, быстро прогрессирующее течение заболевания (длительность 2 года, КС > 20 , СОЭ 25 мм/ч и/или Hb < 11 г/дл в рамках активности ССД) или длительность заболевания > 2 лет + нарастание КС ($> 20\%$) + вовлечение внутренних органов в рамках ССД	Аритмия, ФВЛЖ $< 50\%$ или СДЛА > 50 мм рт. ст., ДСЛ $< 45\%$ должной, СКФ < 20 мл/мин. Тромбоциты < 80 тыс./мм ³ , геморрагический цистит. ВИЧ или Т-лимфотропный вирус человека I, онкологические заболевания, беременность, стентирование сердца и сосудов
R.A. Nash и соавт., 2007 [27]	Возраст < 65 лет, длительность ≤ 4 лет, диффузная ССД, КС ≥ 16 , тяжелое поражение внутренних органов. Прогрессирование ИПЛ (снижение ФЖЕЛ или ДСЛ $> 15\%$ за прошедшие 6 мес) с кожными проявлениями	Не указано
Y. Oyama и соавт., 2007 [28]	Диффузная ССД, КС ≥ 14 и поражение внутренних органов	ЖЕЛ $< 45\%$, ФВЛЖ $< 40\%$ или СДЛА > 45 мм рт. ст.

Примечание. КС – модифицированный кожный счет по Rodnan; СДЛА – среднее систолическое давление в легочной артерии; ЭхоКГ – эхокардиография; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ДСЛ – диффузионная способность легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ЕВМТ – European Society for Blood and Marrow Transplantation; * – включает следующие параметры: ФВД – функция внешнего дыхания, показатель ДСЛ $< 80\%$ или снижение ФЖЕЛ на $\geq 10\%$ за год, фиброз легких или признак «матовое стекло» по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), изменения по данным электрокардиографии (ЭКГ), вовлечение желудочно-кишечного тракта; ** – фиброз легких или признак «матовое стекло» по данным КТВР, изменения по данным ЭКГ, вовлечение желудочно-кишечного тракта; # – предикторы плохого прогноза: наличие антител к топоизомеразе I, быстрое прогрессирование поражения кожи / внутренних органов, диффузная форма ССД, мужской пол, альвеолит, ранняя ЛАГ; ## – индекс Карновского / шкала ECOG-ВОЗ (Eastern Cooperative Oncology Group) – оценивает общее функциональное состояние больного.

Note. mRSS – modified Rodnan skin score; MPASP – mean pulmonary arterial systolic pressure; EchoCG – echocardiography; VC – vital capacity; LVEF – left ventricular ejection fraction; PAH – pulmonary arterial hypertension; LDC – lung diffusing capacity; FVC – forced vital capacity; EBMТ – the European Society for Blood and Marrow Transplantation; * includes the following parameters: RF – respiratory function, a LDC rate of $< 80\%$ or a $\geq 10\%$ decline in FVC per year; pulmonary fibrosis or a frosted glass sign according to high-resolution computed tomography (HRCT); changes, as evidenced by electrocardiography (ECG); involvement of the gastrointestinal tract; ** pulmonary fibrosis or a ground glass sign according to HRCT; changes, as evidenced by ECG, involvement of the gastrointestinal tract; # predictors of poor prognosis: the presence of anti-topoisomerase I antibodies; rapid progression of skin / internal organ lesions; diffuse SSc; male gender, alveolitis; early PAH; ## the Karnofsky index / Eastern Cooperative Oncology Group / WHO (ECOG/WHO) assesses the patient's general functional status.

из первых обзоров, посвященных применению ауто-ТГСК при ССД, вышел в 2012 г. [19]. На тот момент была завершена только II фаза трех проспективных клинических исследований эффективности ауто-ТГСК у больных ССД. В на-

стоящее время все исследования закончены, результаты их опубликованы.

В 2017 г. L. Host и соавт. [9] подготовили систематический обзор работ, касавшихся применения ауто-ТГСК при

О Б З О Р Ы / R E V I E W S

Таблица 4. Общая характеристика исследований ASSIST, ASTIS, SCOT: критерии включения и исключения, сравнительная характеристика исходов
Table 4. General characteristics of the ASSIST, ASTIS, and SCOT studies: inclusion and exclusion criteria; comparative characteristics of outcomes

Характеристика исследования	ASSIST	ASTIS	SCOT
Дизайн	РКИ, фаза II	РКИ, фаза III	РКИ, фаза III
Число пациентов	19	156	75
Период проведения	2006–2009 гг.	2001–2009 гг.	2006–2011 гг.
Мобилизация	ЦФ 2 г/м ² , Г-КСФ	ЦФ 4 г/м ² , Г-КСФ	Только Г-КСФ
Режим кондиционирования	ЦФ 200 мг/кг, кроличий АТГ	ЦФ 200 мг/кг, кроличий АТГ	ЦФ 125 мг/кг, лошадиный АТГ
Полное облучение	Нет	Нет	Да (800 сГр, с защитой легких и почек)
Селекция СКК	Нет	CD34+	CD34+
Лечение контрольной группы	ЦФ 1 г/мес в/в, 6 мес	ЦФ 750 мг/м ² /мес в/в, 12 мес	ЦФ 750 мг/м ² /мес в/в, 12 мес
Критерии включения	Возраст <60 лет, диффузная форма ССД, длительность заболевания ≤4 года, КС ≥15, вовлечение внутренних органов	Возраст 18–65 лет, диффузная форма ССД, длительность заболевания ≤4 года, КС ≥15, вовлечение внутренних органов	Возраст 18–69 лет, диффузная форма ССД, длительность заболевания ≤4 года, КС ≥15, вовлечение внутренних органов
Критерии исключения	СДЛА >25 мм рт. ст. (по данным катетеризации), СДЛА >40 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ, ФВЛЖ <40%, уровень креатинина >177 нмоль/л, лечение ЦФ >6 г в/в	СДЛА >50 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ, ФВЛЖ <45 %, клиренс креатинина <40 мл/мин, кумулятивная доза ЦФ в/в >5 г/мес или <i>per os</i> 3 г/мес	СДЛА >30 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ, ФВЛЖ <50 %, ФЖЕЛ <45% и ДСЛ <40% должных значений, клиренс креатинина <40 мл/мин, кумулятивная доза ЦФ в/в >3 г/м ² , или <i>per os</i> 4 г/мес, или в/в >6 г/мес, антральный гастрит с эрозивными изменениями
Первичная оценка	Снижение КС >25% или увеличение ФЖЕЛ >10% за 12 мес	Выживаемость без новых событий	Специально разработанный счет для оценки эффекта (global score)
Длительность исследования, годы	2,6 года	5,8 года	>4,5 года
Смертность на фоне лечения ЦФ в контрольной группе в течение 12 мес, n (%)	0	0	0
Смертность на фоне ауто-ТГСК в течение 12 мес, n (%)	0	8 (10,1)	1 (3)
Индекс P/EFS, %	80 (2,6 года)	81 (4 года)	79 (4,5 года)

Примечание. АТГ – антиtimoцитарный глобулин; индекс P/EFS (progression / event free survival without mortality, relapse or progression disease) – соотношение числа случаев прогрессирования заболевания / выживаемости без рецидива и прогрессирования заболевания.

Note: ATG – anti-thymocyte globulin; P/EFS index (progression / event-free survival without death, relapse or disease progression) is the ratio of the number of cases of disease progression / survival without relapse and disease progression.

ССД. Авторами было проанализировано 155 статей, опубликованных с января 2005 по март 2016 г., из которых было отобрано только 28 оригинальных статей. Особое внимание было обращено на этап мобилизации и режим кондиционирования, так как они влияют на уровень смертности при ауто-ТГСК и на общий уровень смертности. Поэтому исключались исследования, в которых нельзя было идентифицировать режим кондиционирования, а также исследования, проведенные на малом количестве пациентов (5 и менее). В итоге авторы включили в анализ 9 исследований, характеристика которых представлена в табл. 2. Эта таблица содержит данные о двух плацебо-контролируемых исследованиях –

ASTIS [20] и ASSIST [21] – и 7 клинических и когортных исследованиях [22–28]. Критерии включения и исключения для каждого исследования приведены в табл. 3. Как видно из табл. 3, пациенты, включенные в исследования, были моложе 65 лет, в большинстве случаев имели диффузную форму ССД и КС ≥14 (на момент включения), длительность заболевания ≤4 лет.

Рассмотрим более подробно три РКИ [20, 21, 29], которые имели одинаковые критерии включения и контроля терапии, но различались по характеристике больных, использованным режимам кондиционирования, мобилизации и полученным результатам (табл. 4).

По данным трех рандомизированных контролируемых исследований, у пациентов с ССД, перенесших ауто-ТГСК, наблюдалось достоверное улучшение функции внутренних органов, качества жизни и выживаемости по сравнению с получавшими стандартную терапию. Однако летальность после ауто-ТГСК составляет 3–10%. Ранняя II фаза исследований D. Farge и соавт., M.C. Oliveire и соавт. [22, 30] и РКИ ASSIST [21], которое предшествовало III фазе крупного европейского исследования ASTIS [20], показали что ауто-ТГСК с использованием режима высокодозной цитостатической терапии (ЦФ) приводит к статистически значимому увеличению ФЖЕЛ, уменьшению объема поражения легких, а также частичному регрессу ИПЛ при ССД с последующим улучшением функции легких в течение 2 лет после трансплантации [20, 21, 31].

Заключение. Полученные данные подтверждают, что ауто-ТГСК в настоящее время более эффективна, чем стандартная иммуносупрессивная терапия. Ауто-ТГСК дает лучшие результаты, которые могут обеспечить более благо-

приятный долгосрочный прогноз ССД, она способна предупредить ухудшение органных поражений, улучшать КС и легочную функцию. К наиболее перспективным для ауто-ТГСК можно отнести пациентов с ранней, диффузной формой ССД быстро прогрессирующего течения, с факторами неблагоприятного прогноза в первые 4–5 лет болезни до развития функциональной недостаточности жизненно важных органов. Положительные результаты применения ауто-ТГСК при ССД, полученные в представленных исследованиях, поднимают ряд вопросов и открывают новые перспективы лечения данного заболевания. Актуальными для дальнейшего изучения являются выбор оптимальных режимов ауто-ТГСК для снижения риска смерти от терапии, определение биомаркеров или генетического профиля для выбора пациентов, у которых может быть получен лучший результат при ауто-ТГСК, выявление более поздних осложнений, связанных с ауто-ТГСК, в длительных проспективных исследованиях, оценка возможности снижения риска рецидива заболевания в посттрансплантационный период.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Гусева НГ. Системная склеродермия. В кн.: Сигидин ЯА, Иванова ММ, Гусева НГ. Диффузные болезни соединительной ткани. Москва: Медицина; 2004. 446 с. [Guseva NG. Systemic scleroderma. In: Sigidin YaA, Ivanova MM, Guseva NG. *Diffuznye bolezni soedinitel'noi tkani* [Diffuse connective tissue diseases]. Moscow: Meditsina; 2004. 446 p.]
2. Furst DE, Clements PJ. Hypothesis for the pathogenesis of systemic sclerosis. *J Rheumatol Suppl.* 1997 May;48:53-7.
3. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug;48(8):2246-55. doi: 10.1002/art.11073.
4. Ананьева ЛП, Конева ОА, Десинова ОВ и др. Влияние ритуксимаба на проявление активности и легочную функцию у больных системной склеродермией: оценка после года наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):265-73. [Anan'eva LP, Koneva OA, Desinova OV, et al. Effect of rituximab on activity and pulmonary function in patients with systemic scleroderma: assessment after a year of follow-up. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2019;57(3):265-73. (In Russ.)].
5. Khanna D, Denton CP. Evidence-based management of rapidly progressing systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010 Jun;24(3):387-400. doi: 10.1016/j.berh.2009.12.002.
6. Burt RK, Milanetti F. Hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis: history and current status. *Curr Opin Rheumatol.* 2011 Nov;23(6):519-29. doi: 10.1097/BOR.0b013e32834aa45f.
7. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Aug;76(8):1327-39. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909. Epub 2016 Nov 9.
8. Jacob V, Vaan Laar JM. Stem cell transplantation – all scientific questions answered? *Ann Rheum Dis.* 2019;78(Suppl 2): A33.
9. Host L, Nikpour M, Calderone A, et al. Autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: a systemic review. *Clin Exp Rheumatol.* Sep-Oct 2017;35 Suppl 106(4): 198-207. Epub 2017 Aug 30.
10. Burt RK, Loh Y, Pearce W, et al. Clinical applications of blood – derived and marrow-derived stem cells for non malignant disease. *JAMA.* 2008 Feb 27;299(8):925-36. doi: 10.1001/jama.299.8.925.
11. Brown JR, Yeckes H, Friedberg JW, et al. Increasing incidence for late second malignancies after conditioning with cyclophosphamide and total-body irradiation and autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 1;23(10):2208-14. doi: 10.1200/JCO.2005.05.158. Epub 2005 Mar 7.
12. Armitage JO, Carbone PP, Connors JM, et al. Treatment-related myelodysplasia and acute leukemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. *J Clin Oncol.* 2003 Mar 1;21(5):897-906. doi: 10.1200/JCO.2003.07.113.
13. Burt RK, Fassas A, Snowden J, et al. Collection of hematopoietic stem cells from patients with autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant.* 2001 Jul;28(1):1-12. doi: 10.1038/sj.bmt.1703081.
14. Openshaw H, Stuve O, Antel JP, et al. Multiple sclerosis flares associated with recombinant granulocyte colony-stimulating factor. *Neurology.* 2000 Jun 13;54(11):2147-50. doi: 10.1212/wnl.54.11.2147.
15. Snowden JA, Biggs LC, Milliken ST, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled, dose escalation study of the tolerability and efficacy of filgrastim for haemopoietic stem cell mobilization in patients with severe active rheumatoid arthritis. *Bone Marrow Transplant.* 1998 Dec;22(11):1035-41. doi: 10.1038/sj.bmt.1701486.
16. Locatelli F, Perotti C, Torretta R, et al. Mobilization and selection of peripheral blood hematopoietic progenitors in children with systemic sclerosis. *Haematologica.* 1999 Sep;84(9):839-43.
17. Storb R. Hematopoietic stem cell transplantation in nonmalignant diseases. *J Rheumatol Suppl.* 1997 May;48:30-5.
18. Van Bekkum DW. Stem cell transplantation in experimental models of autoimmune disease. *J Clin Immunol.* 2000 Jan;20(1):10-6. doi: 10.1023/a:1006682225181.
19. Алекперов РТ, Ананьева ЛП. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2012;50(4):67-72. [Aleksperov RT, Anan'eva LP. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for systemic scleroderma. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2012;50(4):67-72. (In Russ.)].
20. Van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous haemopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 Jun 25;311(24):2490-8. doi: 10.1001/jama.2014.6368.
21. Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative hematopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per months for systemic sclerosis (ASSIST): an open label. Randomized phase 2 trial. *Lancet.* 2011 Aug 6;378(9790):498-506. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60982-3. Epub 2011 Jul 21.

22. Farge D, Labopin M, Tyndall A, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. *Haematologica*. 2010 Feb;95(2):284-92. doi: 10.3324/haematol.2009.013458. Epub 2009 Sep 22.
23. Henes JC, Koetter L, Horger M, et al. Autologous stem cell transplantation with thiotepa-based conditioning in patients with systemic sclerosis and cardiac manifestations. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 May;53(5):919-22. doi: 10.1093/rheumatology/ket464. Epub 2014 Jan 22.
24. Burt RK, Oliveira MC, Shah SJ, et al. Cardiac involvement and treatment – related mortality after non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation with unselected autologous peripheral blood for patients with systemic sclerosis: a retrospective analysis. *Lancet*. 2013 Mar 30;381(9872):1116-24. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62114-X. Epub 2013 Jan 28.
25. Henes JC, Schmaizing M, Vogel W, et al. Optimization of autologous stem cell transplantation for systemic sclerosis – a single center longterm experience in 26 patients with severe organ manifestations. *J Rheumatol*. 2012 Feb;39(2):269-75. doi: 10.3899/jrheum.110868. Epub 2012 Jan 15.
26. Vonk MC, Marjanovic Z, van Den Hoogen FH, et al. Long-term follow-up results after autologous hematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jan;67(1):98-104. doi: 10.1136/ard.2007.071464. Epub 2007 May 25.
27. Nash RA, McSwenney PA, Crofford LJ, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for severe systemic sclerosis: long-term follow-up of the US multicenter pilot study. *Blood*. 2007 Aug 15;110(4):1388-96. doi: 10.1182/blood-2007-02-072389. Epub 2007 Apr 23.
28. Oyama Y, Barr WG, Statkute L, et al. autologous non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Sep;40(6):549-55. doi: 10.1038/sj.bmt.1705782. Epub 2007 Jul 23.
29. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med*. 2018 Jan 4;378(1):35-47. doi: 10.1056/nejmoa1703327.
30. Oliveire MC, Labopin M, Henes J, et al. does ex vivo CD34+ positive selection influence outcome after autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis patients? *Bone Marrow Transplant*. 2016 Apr;51(4):501-5. doi: 10.1038/bmt.2015.299. Epub 2015 Dec 7.
31. Launay D, Marjanovic Z, de Bazelaire C, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplant in systemic sclerosis: quantitative high-resolution computed tomography of the chest scoring. *J Rheumatol*. 2009 Jul;36(7):1460-3. doi: 10.3899/jrheum.081212. Epub 2009 Jun 16.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.04.2020/24.06.2020/27.06.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Овсянникова О.Б. <https://orcid.org/0000-0003-2667-4284>

Ананьева Л.П. <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>

Конева О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3650-7658>

Гарзанова Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-5012-0540>

Шаяхметова Р.У. <https://orcid.org/0000-0003-4688-9637>

Десинова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-0283-9681>

Старовойтова М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1004-9647>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>